Aus der Chirurgischen Klinik des
Ferdinand-Sauerbruch-Klinikums Wuppertal-Elberfeld
Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Streicher

ZUR FRAGE DER ANTIBIOTIKA UND KEIMRESISTENZ

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

ERNEST S. FAR
aus Jaffa

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Chirurgischen Klinik des
Ferdinand-Sauerbruch-Klinikums Wuppertal-Elberfeld
Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Streicher

ZUR FRAGE DER ANTIBIOTIKA UND KEIMRESISTENZ

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

ERNEST S. FAR

aus Jaffa

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Marburg a.d. Lahn am 1. Juli 1975

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. H.-J. Streicher
Koreferent: Prof. Dr. Maroske

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	3
II.	Die Fragestellung	9
III.	Die Methodik	10
IV.	Die Erhebung	12
V.	Diskussion	39
VI.	Zusammenfassung	45
VII.	Literaturverzeichnis	52

Einleitung

Das Zusammenspiel zwischen menschlichem Organismus, Bakterium und Chemotherapeutikum ist entscheidend für den Verlauf einer Infektion. Während beim Menschen Alter, Ernährungszustand und Abwehrlage von Bedeutung sind, sind beim Bakterium Virulenz, Empfindlichkeit bzw.Resistenz gegen Chemotherapeutika entscheidend. Das Therapeutikum ist erfolgreich, wenn es das Wachstum pathogener Keime hemmt -Bakteriostase- oder noch besser diese abtötet -Bakterizidie-, und beim Wirt keine Toxität oder Organschädigung verursacht.

Eine Studie über Wundinfektionen im I. Weltkrieg zeigte,daß vor der Entdeckung der Antibiotika 52 von 61 Wunden primär oder sekundär mit Staphylococcen infiziert waren. Allerdings maß man den Staphylococcen als "Verunreinigung" keine große Bedeutung bei[15].

Nachdem I v e s und H i r s c h f e l d im Jahre 1938 gezeigt hatten, daß für die Sekundärheilungsquote von 5% in 50-70% der Fälle Staphylococcen verantwortlich waren[29], wurde man sich der post-operativen Gefährlichkeit dieser Keime bewußt und betrachtete sie von da an als die Erzfeinde der Chirurgie[27,42,56]. Damals spielten die gram-negativen Escherichia coli, Pseudomonas und Proteus eine nur untergeordnete Rolle[41], während ihr Anteil an der Keimpopulation 30 Jahre später nicht nur erheblich zugenommen hatte, sondern sie sich zu "Problemkeimen" entwickelt hatten, da die durch sie hervorgerufenen Infektionen nur schwer oder gar nicht zu behandeln waren[20,22,38,46,65].

Eine entscheidende Wende in der Behandlung bakterieller Infektionen trat erst mit dem Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit der Sulfonamide durch D o m a g k im Jahre 1935 ein[14].

Obwohl Alexander F l e m i n g schon im Jahre 1928 das Penicillin entdeckt und darüber berichtet hatte, blieb diese Entdeckung des ersten Antibiotikums bis 1941 ohne klinische Anwendung, so daß auch hier dem II. Weltkrieg eine Bedeutung als Wendepunkt in der Geschichte zukommt, der im Hinblick auf die Bakterien die "vor-antibiotische" von der "antibiotischen" Ära trennt.

Zunächst bewährte sich Penicillin bei der Bekämpfung bakterieller Infektionen derart, daß man hoffte, mit Hilfe dieser "Wunderdroge" die bakteriellen Infektionen ganz ausmerzen zu können[8,58].

Schon verhältnismäßig bald mußte man jedoch feststellen, daß die anfänglich hohe Zahl der Erfolge in der Behandlung von Staphylococceninfektionen zurückging[4,19,23,48], so daß die Staphylococcen erneut Problemkeime in den Krankenhäusern als Verursacher des Hospitalismus wurden[25,30,63]. Als solcher werden die in der Klinik erworbenen Infekte mit therapieresistenten pathogenen Keimen bezeichnet[46].

Bei der Ausbreitung und Aufrechterhaltung des Hospitalismus spielt das Krankenhauspersonal als Keimträger eine bedeutende Rolle[7]. So fanden sich im Nasen-Rachen-Raum von 65% einer untersuchten Gruppe von Krankenhauspersonal coagulase-positive Staphylococcen, von denen 81% gegen Penicillin, 17,5% gegen Penicillin und Tetracyclin resistent waren[40]. Die Vergleichszahl in einer normalen Bevölkerung beträgt dagegen nur 40% mit einer Resistenzquote von 7% gegenüber Penicillin und weniger als 1% gegenüber Tetracyclin[64].

P u l a s k i fand bei 53% stationär behandelter Patienten Penicillin-resistente Staphylococcen, jedoch nur 24% bei ambulanten Patienten[51].

Obwohl bei der Aufnahme nur 5-10% der Kreißenden Staphylococcen beherbergen, sind am 3.-4. Lebenstag 100% der Neugeborenen durch Aerogen- und Kontaktinfektion von Staphylococcen befallen[54].

Gleichzeitig nimmt die Resistenzhäufigkeit der Staphylococcen gegen die verschiedenen Antibiotika nach 4 Tagen Klinikaufenthalt gegenüber dem Aufnahmetag um das 5-10fache zu[6]. Diese verzeichnete Resistenzzunahme dürfte auf Unterdosierung und ungezielte Massenanwendung von Antibiotika zurückzuführen sein[11,56]. Dafür spricht, daß es in England im Jahre 1949 nur 6% Penicillin-resistente Staphylococcen gab, während es 1968 schon 50% und im Jahre 1970 sogar 73% waren[48,53]. Dagegen war die Resistenzrate in den Ländern, in denen Antibiotika nicht so großzügig angewandt worden waren, bedeutend geringer, z.B. betrug sie im Jahre 1956 in Indien 10% gegenüber 60-70% in den U.S.A.[53].

Natürlich beschränkte sich diese Resistenz nicht nur auf Penicillin, sondern erstreckte sich nach deren Einführung auf fast alle Antibiotika. So waren z.B. schon 4 Monate, nachdem mit der Anwendung von Erythromycin begonnen worden war, 60% der Staphylococcenstämme Erythromycin-resistent. Die Zahl der resistenten Stämme nahm dann in dem Maße wieder ab, in dem die Erythromycin-Applikation eingeschränkt wurde[16,21]. Ähnlich schnellte die Zahl der Streptomycin-resistenten Staphylococcen nach Einführung der Penicillin-Streptomycin-Kombination innerhalb von 6 Monaten von 8% auf 40% empor[65]. K i r b y berichtet über chloramphenicolresistente Staphylococcen-Stämme nach Anwendung von Chloramphenicol[35].

Man kann annehmen, daß der Patient bei jeder Gabe von Antibiotika gewissermaßen als Filter wirkt, das die sensiblen Stämme dezimiert und den Patienten somit zum Elektivnährboden für resistente Keime werden läßt[39].

Im Gegensatz zu dieser erworbenen Resistenz gibt es allerdings auch Keimarten, die in nahezu 100% der Fälle eine natürliche Resistenz gegenüber einem bestimmten Antibiotikum besitzen. Manche Bakterienstämme einer Art zeigen von vornherein eine primäre Resistenz, während andere Stämme empfindlich sind[28,47,62].

Die Resistenz wird heute als eine Selektion von spontan entstehenden Mutanten und nicht als Adaptation angesehen[11,12,13,26,36]. Die Spontanmutationsrate ist ca. $1:10^6$ und der Vermehrungsrhythmus der Bakterien beträgt 20-30-40 Minuten[10,50].

Tatum, Beadle und Lederberg erhielten im Jahre 1958 gemeinsam den Nobelpreis für die Aufklärung der Funktion der Gene, u.a. von Bakterien[61]. Danach kann eine Änderung der Empfindlichkeit einer Bakterienzelle gegenüber einem oder mehreren bestimmten Antibiotika nur über eine Änderung der Erbanlagen, der Gene, erfolgen. Diese Genänderung kann einmal durch Mutation und zum anderen durch Austausch einzelner genetischer Informationen von außen eintreten. Letzteres kann durch Transformation, Transduktion oder Konjugation erfolgen[50,59].

Resistenz ist also ein vererbbares Phänomen[11,12]. Daher kann es zu einem Resistenzwechsel von Keimen während der klinischen Behandlung mit antibakteriellen Mitteln kommen[45].

Die Entwicklungsdauer dieser sekundären Resistenz kann allerdings unterschiedlich sein; bei dem "Streptomycin-Typ" oder "one-step-mutation" werden hohe und höchste Resistenzgrade bereits nach dem ersten Kontakt beobachtet, während bei dem "Penicillin-Typ" oder "multiple-step-mutation" die "Resistenzentwicklung" allmählich und stufenweise erfolgt[57,59,62].

Das Antibiotikum kann in einer der folgenden Weisen,einzeln oder kombiniert, auf das Bakterium wirken, durch

1- Schädigung a)zellulärer Membransysteme wie z.B. durch Bactrim, Colistin, Polymyxine, oder b)zytoplasmatischer Strukturen (Fällung, Koagulation);

2- Störung des Aufbaus bzw. der Synthese von
   a) Zellbestandteilen wie bei Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracyclin, Erythromycin und Linomycin,
   b) RNS durch Actinomycin und Mitomycin;
   c) Zellwänden wie z.B. durch Penicillin und Penicillinderivate, Cephalosporine, Bacitracin, Novobiocin und Vancomycin;

3- Beeinträchtigung des bakteriellen Stoffwechsels wie z.B. durch Sulfonamide, und

4- Hemmung stoffwechselwichtiger Enzyme ebenfalls durch Sulfonamide.

3 und 4 stellen ein Beispiel der kompetitiven Hemmung dar, in dem das Bakterium eine "falsche"Verbindung in seine Stoffwechselkette aufnimmt und damit den ganzen Stoffwechselzyklus zum Erliegen bringt[50,57].

Nach ihrer Wirkung kann man die Antibiotika in zwei Gruppen unterteilen:

I - vorwiegend bakterizid wirkende Stoffe und
II- vorwiegend bakteriostatisch wirkende Antibiotika und Chemotherapeutika.

Zu Gruppe I gehören z.B. Penicillin, Streptomycin, Bacitracin, Neomycin, Gentamycin und Cephalosporine.
Zu Gruppe II gehören u.a. Sulfonamide, Tetracycline, Chloramphenicol und Erythromycin.
Die Kombination von Stoffen der Gruppe I hat einen synergistischen Effekt, aber nie einen antagonistischen.

Die Kombination innerhalb der Gruppe II wirkt additiv, niemals synergistisch oder antagonistisch. Die Kombination eines Stoffes aus der Gruppe I mit einem aus der Gruppe II kann verschiedene, einschließlich antagonistische, Effekte haben[31,32,37]. Deshalb können Kombinationen von Antibiotika manchmal schädlich wirken[17,18].

Auch ist zu beachten, daß mikrobiologische Untersuchungen unterschiedliche Reaktionen einzelner Stämme von Microorganismen (z.B. einzelner Stämme von Staphylococcus aureus) auf Kombinationen von Antibiotika ergeben haben[31]. Die nachteiligen Nebenwirkungen von Antibiotika sind hauptsächlich toxisch-allergische Reaktionen, Superinfektionen während der Therapie durch antibiotikaresistente Keime und Änderung in den Keimarten[10,52].

Durch diese Ergebnisse wurde zugleich die in der Chirurgie noch weitverbreitete post-operative prophylaktische Gabe von Antibiotika in höchstem Maße problematisch; sie wird daher in steigendem Maße abgelehnt[33,43,44,51,60].

Die Fragestellung

Die vorliegende Arbeit sollte an Hand von Krankenblättern über eine Zeitspanne von 24 Jahren zeigen, wie sich die Keime unter dem Gebrauch, Verbrauch und Mißbrauch von Antibiotika an einer Chirurgischen Abteilung eines großen Städtischen Krankenhauses verhalten haben.

Zunächst sollte geprüft werden, ob sich das ursprüngliche Verhältnis zwischen grampositiven und gramnegativen Keimen unter der zunehmenden Anwendung von Antibiotika zu Gunsten der gramnegativen Keime auch in unserem Beispiel verschoben hat.

Im Zusammenhang damit sollte weiter untersucht werden, ob nicht die verminderte bzw. gezieltere Anwendung von Antibiotika erneut eine Verschiebung der gramnegativen zu den grampositiven Keimen gebracht hat.

Darüberhinaus sollte die Resistenzentwicklung in diesem Zeitraum einer näheren Prüfung unterzogen werden.

Die Methodik

Der Arbeit wurden alle Krankenblätter der Patienten der Chirurgischen Abteilung der Ferdinand-Sauerbruch-Klinik der Stadt Wuppertal-Elberfeld in den Jahren 1948, 1958, 1968 und 1972 zugrundegelegt.

Dabei sollen das Jahr 1948 die "prä-antibiotische Ära" in Deutschland, die Jahre 1958 und 1968 mit jeweils 10-jährigen Abständen die "antibiotische Ära" präsentieren.

Da Mitte des Jahres 1968 ein Chefarztwechsel auf der Chirurgischen Abteilung erfolgte, der auch eine Anwendung von Antibiotika unter strengeren Richtlinien zur Folge hatte, wurde auch das Jahr 1972 noch in die Untersuchung einbezogen.

Da im Jahre 1948 noch keine Resistenzbestimmungen durchgeführt worden waren, wurden alle Krankenblätter dieses Jahrganges ausgewertet, die entweder ein bakteriologisches Untersuchungsergebnis oder Fälle enthielten, bei denen Sulfonamide oder Penicillin verabreicht worden waren.

Aus den Jahrgängen 1958, 1968 und 1972 wurden alle Fälle ausgewertet, in denen eine bakteriologische Untersuchung durch das Bakteriologische Institut der Stadt Wuppertal mit positivem Befund von Keimen und deren Resistenzbestimmung (Antibiogramm) stattgefunden hatte.

Nicht berücksichtigt wurden alle Sekundärheilungen, eitrige Prozesse und andere bakterielle Infektionen, bei denen keine bakteriologische Untersuchung durchgeführt worden war oder wo der Abstrich steril war.
Das Verhältnis der ausgewerteten Fälle zu der Gesamtpatientenzahl der einzelnen Jahre sah wie folgt aus:

Jahr:	ausgewertete Fälle:	Gesamtpatientenzahl:
1948	200	1677
1958	200	5734
1968	133	6585
1972	135	8400

Bei den Ergebnissen der Arbeit ist zu berücksichtigen, daß alle Daten nicht auf die Gesamtpatientenzahl der Chirurgischen Abteilung bezogen werden können, sondern nur auf die ausgewerteten Fälle.
Das gilt auch für die verabreichten Antibiotika.

Bei den ausgewerteten Krankenblättern wurden folgende Daten aufgenommen:

1- Alter und Geschlecht des Patienten,
2- Untersuchungsmaterialien,
3- die nachgewiesenen Keime,
4- das Antibiogramm der einzelnen Keime (mit Ausnahme von 1948) und
5- das verabreichte Antibiotikum.

Das Untersuchungsmaterial wurde weiter nach Art und Herkunft aufgegliedert. Die nachgewiesenen Keime sind einzeln im Rahmen der beiden großen Gruppen, der grampositiven und gramnegativen Keime, aufgeführt.

Das spezifische Antibiogramm jedes einzelnen Keimes wurde entsprechend den Angaben des Bakteriologischen Instituts mit "empfindlich +", "schwach-empfindlich ±" und "resistent -" bewertet.

Die Gesamtzahl der angewandten Antibiotika ist weiter aufgeschlüsselt in Verabreichung bei "empfindlichen", "schwach-empfindlichen" und "resistenten" Keimen.

Die Erhebung

Als Orientierung ist die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten der Arbeit in Tab. 1 und Abb. 1 dargestellt. Die Zahl der männlichen Patienten überwiegt in fast allen Altersgruppen.

Altersgruppen in Jahren	1948		1958		1968		1972	
	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.
00 - 10	12	4	10	4	3	0	3	3
11 - 20	16	11	18	6	7	3	3	0
21 - 30	27	10	9	8	15	2	15	5
31 - 40	18	7	12	9	12	5	15	4
41 - 50	17	9	13	4	10	5	11	4
51 - 60	13	18	18	7	12	9	13	13
61 - 70	19	10	10	7	17	10	19	11
71 - 80	3	4	6	7	8	10	6	7
über 81	2	0	5	0	2	3	2	1
Gesamt N	127	73	101	52	86	47	87	48
%	64	36	66	34	65	35	65	35

Tab. 1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

In Tab. 2 und Abb. 2 sind alle in den der Studie zugrundeliegenden Untersuchungsmaterialien nachgewiesenen Keime dargestellt. Wie sich daraus ergibt, betrug der Anteil der grampositiven Keime im Jahre 1948: 79,3%
1958: 72,7%
1968: 57,0% und
1972: 67,1%.

Aus der Tab. 3 sind die verschiedenen Untersuchungsmaterialien ersichtlich. Die Gruppe "Eiter" stellt in allen Jahrgängen mit jeweils 81 (=77%), 105 (=61%), 61 (=40,5%) und 107(=64%) Fällen die größte Gruppe. An zweiter Stelle steht "Urin" mit jeweils 6 (=5,7%), 18 (=10,5%), 54 (=36%) und 31(=18,5%) Fällen.

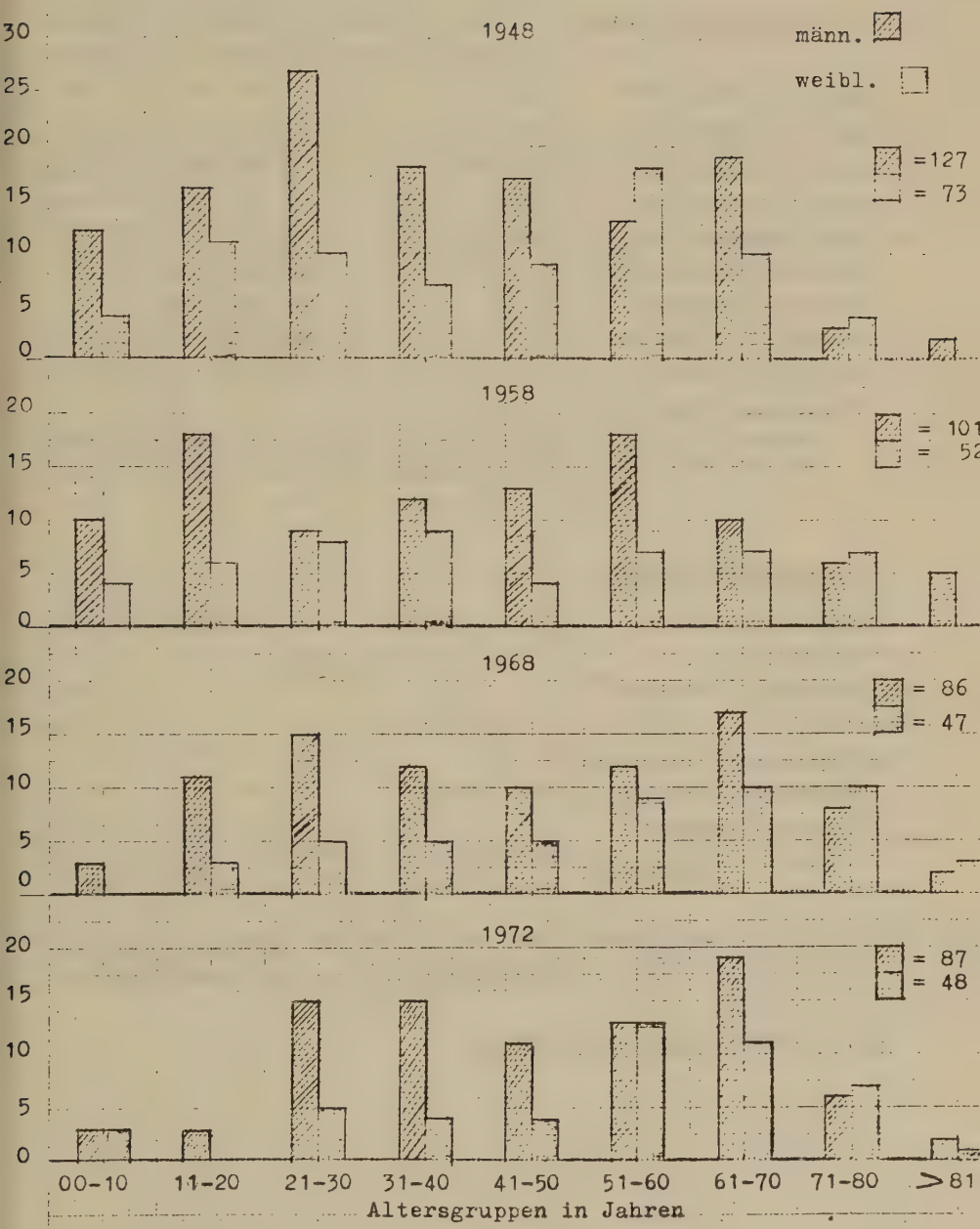

Abb. 1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten.

Die nachgewiesenen Keime	1948		1958		1968		1972	
I Gram-positive Keime	N	%	N	%	N	%	N	%
a hämolys.Staph.	48	34,3	88	32,0	39	18,2	76	34,2
b nicht hämolys.Staph.	14	10,0	25	9,1	24	11,2	37	16,6
c hämolys.Strept.	20	14,3	17	6,2	5	2,3	10	4,5
d nicht hämolys.Strept.	4	2,8	26	9,5	10	4,7	7	3,2
e Enterococcen=Strept.D	6	4,3	21	7,6	26	12,2	13	5,8
f vergrünende Strept.			8	2,9	8	3,7	5	2,3
g gram-pos.Diplococcen	13	9,3	7	2,5	6	2,8		
h gram-pos.Stäbchen	6	4,3	1	0,4			1	0,5
i Micrococcus catarrhalis			7	2,5	4	1,9		
Sub-summe	111	79,3	200	72,7	122	57,0	149	67,1
II Gram-negative Keime								
j Escherichia coli	13	9,3	42	15,3	63	29,4	49	22,0
k Paracoli			5	1,8				
l Aerobacter aerogines							1	0,5
m Proteus sp.	5	3,6	21	7,6	19	8,9	19	8,6
n Pseudomonas=Pyocyaneus			5	1,8	7	3,3		
o gram-neg.Diplococcen	1	0,7						
p gram-neg.Stäbchen	10	7,1	2	0,8	3	1,4	4	1,8
Sub-summe	29	20,7	75	27,3	92	43,0	73	32,9
Ges.-summe	140	100	275	100	214	100	222	100

Tab. 2 Die nachgewiesenen Keime

Der X^2-Test nach B r a n d t - S n e d e c o r[+] ergibt für Tabelle 2 folgende Auswertung:

Variationskomponente	$^1\chi^2$	FG	Signifikanz-niveau
Unterschiede zwischen 1948 und den restlichen Zeitpunkten zusammen	9,20	1	$0{,}01 < p < 0{,}001$
Variationen zwischen den Jahrgängen 1958, 1968 und 1972	13,40	2	$p < 0{,}001$
Gesamtvariation	23,07	3	$p < 0{,}001$

Die Unterschiede der prozentualen Häufigkeiten sind also signifikant.

+ Aus Lothar S a c h s, Statistische Auswertungsmethoden, Springer-Verlag, Berlin, 1971

++ Diese und die weiteren statistischen Auswertungen auf S.35 verdanke ich Herrn Diplom-Mathematiker B a u r aus dem Institut für Medizinische Dokumentation der Universität Bonn.

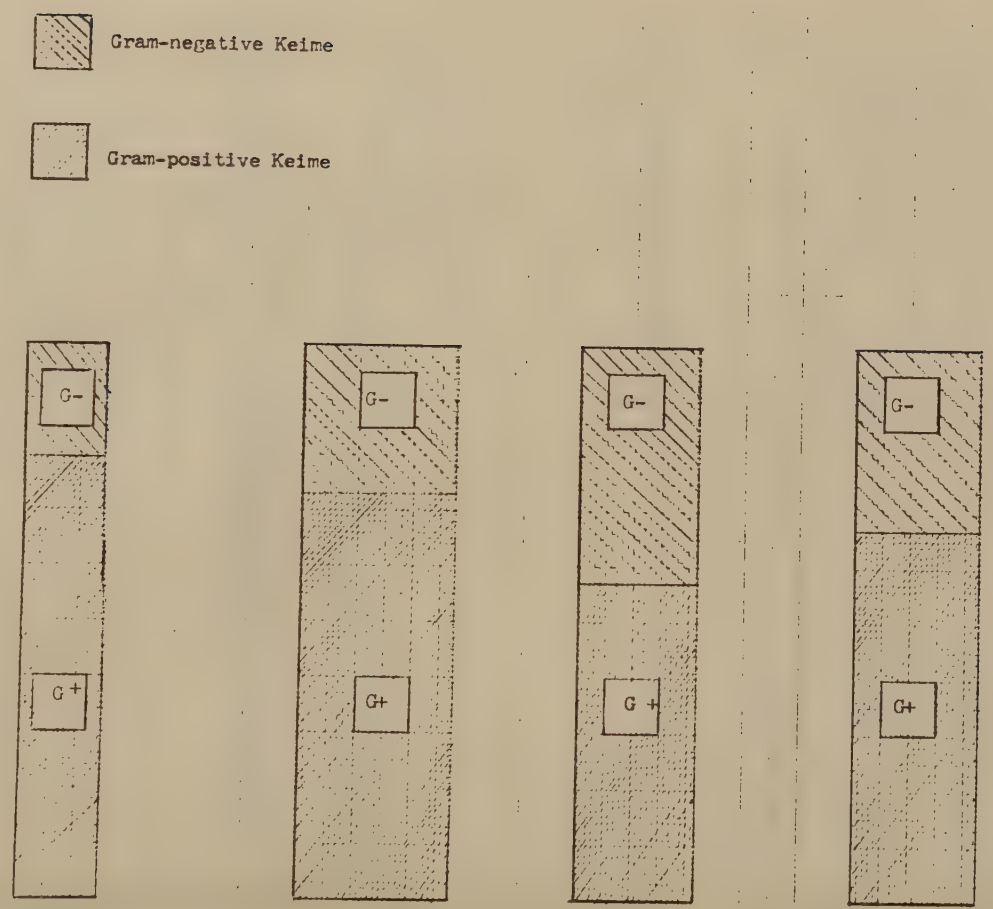

Abb. 2 Die nachgewiesenen Keime

Untersuchungsmaterial	1948	1958	1968	1972
EITER aus				
Wundabstrich	8	32	20	30
Furunkel/Karbunkel	18	12	6	4
Abszeß	36	34	15	38
Phlegmone	7	12	5	9
Panaritium	1	2	1	10
Osteomyelitis	6	10	7	9
Fistel	4	1	2	5
infiziertem Hämatom	1	1	3	2
infiziertem Lipom	0	1	2	0
Sub-summe N	81	105	61	107
%	77,1	61	40,6	64
URIN Mittelstrahl	4	6	20	20
Katheter	2	9	31	11
Ureter	0	1	1	0
Nierenbecken	0	2	2	0
Sub-summe N	6	18	54	31
%	5,7	10,5	36	18,5
Gelenkspunktat	3	4	2	8
Bauchhöhlenabstrich	6	17	10	8
Gallenblasenpunktat	1	2	2	6
Galle	1	4	9	0
Prostatæxprimat	4	0	1	0
Sputum	3	14	7	0
Blut	0	0	2	0
Pleurapunktat	0	3	1	0
Hydrocelenpunktat	0	0	1	0
Stuhl	0	2	0	0
Liquor	0	3	0	0
Redon-Drainage	0	0	0	7
Sub-summe N	18	49	35	29
%	17,2	28,5	23,4	17,4
Gesamtsumme N	105	172	150	167
%	100	100	100	100

Tab. 3: Untersuchungsmaterial

Aus den folgenden Tabellen 4a bis 4p ergibt sich in Ergänzung zu Tab. 2 und 3 die Verteilung der einzelnen Keimarten auf die verschiedenen Untersuchungsmaterialien+.

Tab. 4a Hämolysierende Staphylococcen

in	1948	1958	1968	1972
Wundabstrich	3	17	7	17
Abszeß	17	23	8	13
Furunkel/Karbunkel	17	12	3	4
Phlegmone	4	10	2	7
Panaritium	-	2	-	10
Osteomyelitis	4	6	3	3
Fistel	-	1	-	2
infiz. Hämatom	-	1	1	2
infiz. Lipom	-	1	2	-
"Eiter"	45	73	26	58
Mittelstrahl-Urin	-	2	4	6
Katheter -Urin	-	4	3	1
Ureter -Urin	-	-	1	1
Urin	-	6	8	8
Prostataexprimat	1	-	-	-
Gelenkspunktat	2	2	1	4
Pleurapunktat	-	1	-	-
Hydrocelenpunktat	-	-	1	-
Gallenblasenpunktat	-	-	-	1
Galle	-	-	1	-
Bauchhöhlenabstrich	-	1	-	2
Redon-Drain	-	-	-	4
Sputum	-	5	2	-
Summe	48	88	39	77

+ Aus Gründen der Obersichtlichkeit wurden in den Einzeltabellen nur die Untersuchungsmaterialien aufgeführt, in denen tatsächlich Keime gefunden wurden.

Tab. 4b Nicht hämolysierende Staphylococcen

in	1948	1958	1968	1972
Wundabstrich	-	2	3	9
Abszeß	7	4	2	6
Furunkel/Karbunkel	2	1	1	-
Phlegmone	1	2	3	1
Panaritium	1	1	1	-
Osteomyelitis	-	2	2	6
Fistel	-	-	1	2
infiz. Hämatom	1	-	1	-
infiz. Lipom	-	-	-	-
"Eiter"	12	12	14	24
Mittelstrahl-Urin	-	2	4	8
Katheter -Urin	-	3	1	2
Ureter -Urin	-	1	-	-
Urin	-	6	5	10
Prostataexprimat	1	-	-	-
Gelenkspunktat	-	1	-	1
Gallenblasenpunktat	-	1	-	-
Galle	-	-	2	-
Bauchhöhlenabstrich	1	-	1	-
Sputum	-	5	1	-
Blut	-	-	1	-
Redon-Drainage	-	-	-	2
Summe	14	25	24	37

Tab. 4c Hämolysierende Streptococcen

in	1948	1958	1968	1972
Wundabstrich	-	-	-	2
Abszeß	11	3	1	5
Furunkel/Karbunkel	-	-	1	-
Phlegmone	3	-	-	2
Osteomyelitis	2	2	2	-
Fistel	1	-	-	-
"Eiter"	17	5	4	9
Mittelstrahl-Urin	-	2	-	1
Prostataexprimat	1	-	-	-
Bauchhöhlenabstrich	-	1	-	-
Sputum	2	9	1	-
Summe	20	17	5	10

Tab. 4d Nicht hämolysierende Streptococcen

in	1948	1958	1968	1972
Wundabstrich	-	4	-	1
Abszeß	1	2	-	2
Furunkel/Karbunkel	1	1	1	-
Phlegmone	-	-	1	-
Panaritium	-	1	-	-
Fistel	-	-	-	2
"Eiter"	2	8	2	5
Mittelstrahl-Urin	-	3	1	1
Katheter -Urin	-	1	1	-
Nierenbecken-Urin	-	1	-	-
Urin	-	5	2	1
Prostataexprimat	1	-	-	-
Bauchhöhlenabstrich	-	1	-	1
Galle	1	-	-	-
Sputum	-	12	5	-
Blut	-	-	1	-
Summe	4	26	10	7

Tab. 4e Streptococcen D = Enterococcen

in	1948	1958	1968	1972
Wundabstrich	1	2	2	4
Abszeß	2	3	1	-
Phlegmone	-	-	1	1
Osteomyelitis	-	-	1	-
Fistel	-	-	1	-
infiz. Hämatom	-	-	1	-
"Eiter"	3	5	7	5
Mittelstrahl-Urin	-	-	1	4
Katheter -Urin	-	1	8	1
Nierenbecken-Urin	-	1	1	-
Urin	-	2	10	5
Prostataexprimat	1	-	-	-
Gelenkspunktat	-	-	-	1
Gallenblasenpunktat	1	1	1	-
Galle	-	1	2	-
Bauchhöhlenabstrich	1	3	2	1
Sputum	-	6	3	-
Blut	-	-	1	-
Stuhl	-	1	-	-
Liquor	-	2	-	-
Redon-Drain	-	-	-	1
Summe	6	21	26	13

Tab. 4f Vergrünende Streptococcen

in	1948	1958	1968	1972
Wundabstrich	-	-	1	-
Abszeß	-	1	1	4
Mittelstrahl-Urin	-	-	1	1
Sputum	-	7	5	-
Summe	-	8	8	5

Tab. 4g Gram-positive Diplococcen

in	1948	1958	1968	1972
Wundabstrich	1	-	-	-
Abszeß	3	-	-	-
Phlegmone	1	-	-	-
Osteomyelitis	2	-	-	-
Fistel	1	-	-	-
"Eiter"	8	-	-	-
Mittelstrahl-Urin	1	-	-	-
Prostataexprimat	1	-	-	-
Gelenkspunktat	-	-	1	-
Galle	1	-	-	-
Bauchhöhlenabstrich	1	-	-	-
Sputum	1	6	4	-
Blut	-	-	1	-
Liquor	-	1	-	-
Summe	13	7	6	-

Tab. 4h Gram-positive Stäbchen

in	1948	1958	1968	1972
Wundabstrich	-	-	-	1
Abszeß	2	-	-	-
Mittelstrahl-Urin	1	-	-	-
Katheter -Urin	1	-	-	-
Sputum	1	1	-	-
Summe	6	1	-	1

Tab. 4i Micrococcus catarrhalis

in	1948	1958	1968	1972
Abszeß	-	-	1	-
Sputum	-	7	3	-
Summe	-	7	4	-

Tab. 4j Escherichia coli

in	1948	1958	1968	1972
Wundabstrich	2	10	8	3
Abszeß	3	9	5	17
Furunkel/Karbunkel	1	-	1	-
Phlegmone	-	2	1	2
Panaritium	-	-	-	1
Osteomyelitis	-	1	1	1
Fistel	1	-	-	-
infiz. Hämatom	-	-	1	-
"Eiter"	7	22	18	24
Mittelstrahl-Urin	-	1	11	8
Katheter -Urin	1	3	15	4
Ureter -Urin	-	1	-	-
Nierenbecken-Urin	-	-	1	-
Urin	1	5	27	12
Prostataexprimat	1	-	1	-
Gelenkspunktat	-	-	-	3
Pleurapunktat	-	-	1	-
Gallenblasenpunktat	1	-	2	5
Galle	1	-	4	-
Bauchhöhlenabstrich	2	11	7	5
Sputum	-	2	3	-
Stuhl	-	2	-	-
Summe	13	42	63	49

Tab. 4k Paracoli

in	1948	1958	1968	1972
Wundabstrich	-	2	-	-
Bauchhöhlenabstrich	-	1	-	-
Galle	-	1	-	-
Sputum	-	1	-	-
Summe	-	5	-	-

Tab. 4l Aerobacter aerogines

in	1972
Gallenblasenpunktat	1

Tabl. 4m Gram-negative Diplococcen

in	1948
Mittelstrahl-Urin	1

Tab. 4n Proteus sp.

in	1948	1958	1968	1972
Wundabstrich	1	3	4	2
Abszeß	-	3	-	5
Phlegmone	-	-	2	2
Osteomyelitis	1	1	1	2
infiz. Hämatom	-	-	1	-
"Eiter"	2	7	8	11
Mittelstrahl-Urin	2	3	2	3
Katheter -Urin	-	4	7	4
Nierenbecken-Urin	-	1	-	-
Urin	2	8	9	7
Gelenkspunktat	-	2	-	-
Pleurapunktat	-	-	1	-
Gallenblasenpunktat	-	-	-	1
Galle	1	-	-	-
Bauchhöhlenabstrich	-	2	1	-
Sputum	-	1	-	-
Stuhl	-	1	-	-
Summe	5	21	19	19

Tab. 4 o Pseudomonas/Pyocyaneus

in	1948	1958	1968	1972
Wundabstrich	-	3	1	-
Abszeß	-	1	-	-
Fistel	-	-	1	-
"Eiter"	-	4	2	-
Mittelstrahl-Urin	-	-	1	-
Katheter -Urin	-	-	3	-
Urin	-	-	4	-
Bauchhöhlenabstrich	-	1	1	-
Summe	-	5	7	-

Tab. 4p Gram-negative Stäbchen

in	1948	1958	1968	1972
Wundabstrich	1	1	1	-
Abszeß	1	-	-	3
Fistel	3	-	-	-
"Eiter"	5	1	1	3
Mittelstrahl-Urin	1	-	-	-
Katheter -Urin	-	-	1	-
Gelenkspunktat	1	-	-	-
Bauchhöhlenabstrich	2	-	-	1
Galle	-	-	1	-
Sputum	1	1	-	-
Summe	10	2	3	4

Für unsere Arbeit ist die Applikationshäufigkeit der Antibiotika in Tab. 5 dargestellt, aus der ersichtlich ist, daß in den Jahren 1948 und 1958 in jeweils 161 bzw. 200 Fällen Antibiotika bei gleichen ausgewerteten Fallzahlen (200) angewandt wurden.

Applizierte Antibiotika	1948 N	1948 %	1958 N	1958 %	1968 N	1968 %	1972 N	1972 %
Penicillin	156	97	6	3	33	19	18	18
Oxacillin	0	0	0	0	1	0,6	9	9
Ampicillin	0	0	0	0	1	0,6	23	23
Penicillin+ Streptomycin	0	0	87	43,5	0	0	0	0
Tetracyclin	0	0	66	33	33	19	6	6
Chloramphenicol	0	0	11	5,5	62	35,6	6	6
Erythromycin	0	0	24	12	4	2,3	0	0
Nitrofurane	0	0	0	0	20	11,5	11	11
Gentamycin	0	0	0	0	3	1,7	15	15
Cephalosporine	0	0	0	0	2	1,1	9	9
Sulfonamide	5	3	2	1	10	5,7	0	0
Polymyxin B	0	0	1	0,5	4	2,3	1	1
Streptomycin	0	0	2	1	1	0,6	1	1
Novobiocin	0	0	1	0,5	0	0	0	0
Neomycin-Sulfat	0	0	0	0	0	0	1	1
Gesamt	161	100	200	100	174	100	100	100
Ausgewertete Fälle	200		200		133		135	

Tab. 5 Zahl der applizierten Antibiotika

Im Jahre 1968 ist ein sprunghafter Anstieg der Antibiotikagaben von 174 mal bei nur 133 ausgewerteten Fällen (auf 200 Fälle umgerechnet, würde dies 262 Anwendungen ergeben) festzustellen, während die Zahl der Antibiotikaapplikationen im Jahre 1972 auf 100 mal bei 135 Fällen zurückging (auf 200 Fälle wären das 148 Anwendungen); gegenüber dem Jahre 1968 bedeutet dies einen Rückgang von 42,5%.

Im Jahre 1958 wurde die Kombination Penicillin mit Streptomycin am häufigsten angewandt. Im Jahre 1972 waren die halb-synthetischen und die penicillinaseresistenten Penicilline die am meisten gegebenen Antibiotika. Die Tetracycline standen an zweiter Stelle.

In den Tabellen 6 und 7 wird zwischen der Anwendung von Antibiotika bei gram-positiven und gram-negativen Keimen differenziert.

Applizierte Antibiotika	1958 N	1958 %	1968 N	1968 %	1972 N	1972 %
Penicillin	11	5,3	30	27,5	19	25,7
Oxacillin	0	0	0	0	1o	13,5
Ampicillin	0	0	1	0,9	16	21,6
Penicillin+ Streptomycin	94	45,6	0	0	0	0
Tetracyclin	59	28,6	26	23,8	4	5,4
Chloramphenicol	9	4,4	32	29,3	2	2,7
Erythromycin	28	13,6	6	5,5	0	0
Nitrofurane	0	0	6	5,5	7	9,5
Gentamycin	0	0	1	0,9	7	9,5
Cephalosporine	0	0	1	0,9	6	8
Sulfonamide	0	0	6	5,5	1	1,4
Streptomycin	4	1,9	0	0	2	2,8
Novobiocin	1	0,5	0	0	0	0
Summe	206		109		74	

Tab. 6 Zahl der applizierten Antibiotika bei gram-positiven Keimen

Applizierte Antibiotika	1958 N	1958 %	1968 N	1968 %	1972 N	1972 %
Penicillin	1	1,3	16	13,4	5	7,2
Oxacillin	0	0	1	0,8	1	1,5
Ampicillin	0	0	0	0	25	36,2
Penicillin+ Streptomycin	35	46	0	0	0	0
Tetracyclin	28	36,8	21	17,6	2	2,9
Chloramphenicol	2	2,6	45	37,8	5	7,2
Erythromycin	8	10,5	1	0,8	0	0
Nitrofurane	0	0	16	13,4	7	10,1
Gentamycin	0	0	4	3,4	14	20,3
Cephalosporine	0	0	3	2,5	8	11,6
Sulfonamide	0	0	6	5,0	0	0
Polymyxin B	1	1,3	5	4,2	1	1,5
Streptomycin	0	0	1	0,8	0	0
Novobiocin	1	1,3	0	0	0	0
Neomycin-Sulfat	0	0	0	0	1	1,5
Summe	76		119		69	

Tab. 7 Zahl der applizierten Antibiotika bei gram-negativen Keimen

N.B. Daß die Summe der Zahlen aus Tab. 6 u.7 nicht mit der Gesamtzahl aus Tab. 5 identisch ist, hat seinen Grund darin, daß in Tab. 5 die pro Patient angewandten Antibiotika unabhängig von der Anzahl der festgestellten Keime dargestellt sind, während in Tab. 6 u. 7 die Antibiotika bezogen auf die festgestellten Keime dargestellt sind, so daß sich zwangsläufig bei den Antibiotika eine höhere Zahl ergibt.

Wie effektiv bzw. gezielt diese Antibiotika in der Bekämpfung von Infektionen eingesetzt wurden, zeigt Tab. 8. Hier sind die angewandten Antibiotika im Verhältnis zur Keimempfindlichkeit dargestellt.

Antibiotikum	1958				1968				1972			
gegeben bei	+	±	-	ø	+	±	-	ø	+	±	-	ø
Penicillin	0	0	4	2	10	0	21	2	5	0	13	0
Oxacillin	0	0	0	0	0	0	1	0	6	1	2	0
Ampicillin	0	0	0	0	0	0	0	1	10	1	12	0
Penicillin+ Streptomycin	43	8	28	8	0	0	0	0	0	0	0	0
Tetracyclin	31	2	20	13	10	2	18	3	5	0	1	0
Chloramphenicol	10	0	0	1	28	6	26	2	4	0	2	0
Erythromycin	13	3	4	4	3	0	1	0	0	0	0	0
Nitrofurane	0	0	0	0	10	2	8	0	10	0	1	0
Gentamycin	0	0	0	0	3	0	0	0	11	1	0	3
Cephalosporine	0	0	0	0	1	0	1	0	6	0	3	0
Sulfonamide	0	0	2	0	0	0	9	1	0	0	0	0
Polymyxin B	1	0	0	0	2	1	1	0	1	0	0	0
Streptomycin	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Novobiocin	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neomycin-Sulfat	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N	98	13	60	29	68	11	86	9	59	3	35	3
%	49	6,5	30	14,5	39,1	6,3	49,4	5,2	59	3	35	3
	200				174				100			

Tab. 8 Zahl der applizierten Antibiotika bei empfindlichen (+), schwach-empfindlichen (±), resistenten (-) und nicht bestimmten (ø) Keimen

In der Übersichtstabelle 9 sind alle in den in dieser Arbeit ausgewerteten Antibiogrammen aus den Jahren 1958, 1968 und 1972 nachgewiesenen Keime dargestellt. Für die am häufigsten gegebenen Antibiotika Penicillin, Tetracyclin und Chloramphenicol (vgl. Tab. 5) wurde der Verlauf der Resistenzentwicklung am Beispiel der hämolysierenden Staphylococcen für die gram-positiven und der Escherichia coli für die gram-negativen Problemkeime in den Tab. 10-14 und Abb. 3-7 dargestellt.

Lediglich bei diesen drei Antibiotika fanden genügend Anwendungen statt, die es trotz der nach wie vor recht geringen Fallzahlen vertretbar erscheinen lassen, Schlüsse aus den gefundenen Werten zu ziehen. Ähnlich verhält es sich mit den ausgewerteten Keimen: mit Ausnahme der Staphylococcen und Escherichia coli waren die Zahlen so klein, daß es nicht gerechtfertigt erscheint, sie auszuwerten, weil die Ergebnisse zu zufällig wären.

Die drei Übersichtstabellen 15, 16 und 17 am Schluß der Arbeit fassen die vorhergehenden Tabellen noch einmal für die Jahre 1958, 1968 und 1972 zusammen.

Tab. 9 Antibiogramme der einzelnen nachgewiesenen Keime

Antibiotika	Jahr	hämolys. Staphylococcen +	±	-	nicht hämolys. Staphylococcen +	±	-	häm. Streptococc. +	±	-	nicht häm. Streptococc. +	±	-	Enterococcen +	±	-	vergrün. Streptococc. +	±	-	Micrococcus catarrhalis +	±	-	Diplococcen +	±	-	Escherichia coli +	±	-	Proteus sp. +	±	-	gram-negat. Stäbchen +	±	-	Pyocyaneus +	±	-
Penicillin	1958	19	3	59	3	2	18	7	0	6	0	0	13	5	1	13	3	0	4	3	2	3	4	0	2	0	0	40	0	0	21	0	0	1	0	0	4
	1968	14	2	19	10	0	13	3	0	2	2	0	6	1	2	21	4	0	3	2	0	2	2	0	2	0	0	61	0	0	19	0	0	3	0	0	7
	1972	25	0	51	11	0	26	6	0	4	5	0	2	1	0	12	5	0	0	0	0	0				0	00	48	0	0	19	0	0	4			
Propicillin	1958																																				
	1968	15	2	18	12	1	10	2	0	3	2	0	6	2	3	20	4	0	3	2	0	2	2	0	2	0	0	61	0	0	19	0	0	3	0	0	7
	1972	32	2	42	12	0	25	7	0	3	5	0	2	1	0	12	5	0	0							0	0	49	0	0	19	0	0	4			
Oxa-/ Cloxa-/ Dicloxacillin	1968	26	2	5	17	1	5	3	0	2	4	0	4	4	4	17	5	0	2	2	0	2	2	0	2	0	0	61	0	0	19	0	0	3	0	0	7
	1972	62	2	12	24	0	13	9	0	1	5	0	2	1	1	11	5	0	0							0	0	48	0	0	19	0	0	4			
Tetracyclin	1958	48	2	30	14	0	9	10	1	2	14	1	6	13	0	6	5	0	2	5	0	1	5	0	1	24	4	12	1	4	16	0	0	1	1	0	3
	1968	16	1	17	14	1	8	4	0	1	3	1	4	9	2	14	5	1	1	4	0	0	4	0	0	20	4	37	1	1	17	0	0	3	1	3	3
	1972	43	1	32	15	3	19	5	1	4	4	1	2	4	0	9	5	0	0							20	0	28	1	0	18	2	0	2			
Erythromycin	1958	53	3	23	16	1	6	10	2	1	11	3	7	6	4	9	4	1	2	5	1	0	5	1	0	1	6	33	0	0	21	0	0	1	1	0	3
	1968	24	1	10	16	2	5	4	0	1	4	0	4	15	2	8	6	0	1	4	0	0	4	0	0	1	1	59	0	0	19	0	1	2	0	0	7
	1972	56	6	12	21	2	14	8	0	2	6	0	1	7	1	5	5	0	0							1	4	43	0	0	19	1	0	3			
Chloramphenicol	1958	69	9	2	19	4	0	11	0	2	18	2	1	16	2	1	5	1	1	5	0	1	6	0	0	32	6	2	11	4	6	0	0	1	2	0	2
	1968	17	4	11	13	2	8	3	1	1	5	0	4	10	4	11	6	0	1	4	0	0	5	0	0	27	6	28	3	2	14	1	1	1	0	2	5
	1972	41	10	25	23	3	11	7	2	1	6	0	1	7	2	4	4	0	1							32	5	11	9	2	8	3	0	1			
Polymyxin - B	1958	5	7	62	3	3	17	2	3	8	4	5	12	1	6	11	1	1	5	1	1	4	0	1	5	7	15	17	0	0	21	1	0	0	1	1	2
	1968	1	0	32	1	0	21	1	0	4	0	0	8	2	0	23	0	0	6	0	0	4	0	0	4	32	6	22	1	0	18	1	1	1	5	1	1
	1972	2	0	74	2	0	35	0	0	10	1	0	6	0	0	13	0	0	5							24	1	23	0	0	19	1	0	3			
Neomycin-sulfat	1958	36	27	17	9	6	8	5	1	7	9	3	9	6	5	8	1	2	4	1	1	4	4	1	1	11	16	13	4	7	10	1	0	0	0	1	3
	1968	23	3	9	14	3	6	2	0	3	4	0	4	13	1	11	4	0	3	0	0	4	0	0	4	43	7	11	12	4	3	1	0	2	2	1	4
	1972	70	2	4	34	1	2	9	0	1	3	2	2	9	1	3	4	0	1							42	1	5	15	1	3	4	0	0			
Fusidinsäure	1958																																				
	1968	23	5	7	13	3	7	4	0	1	6	0	3	9	5	11	6	0	1	3	0	1	4	1	0	0	0	61	0	0	19	0	0	3	0	0	7
	1972	62	1	13	23	2	12	8	0	2	3	1	3	9	0	4	4	0	1							0	0	48	0	0	19	1	0	3			
Ampicillin	1958																																				
	1968	21	1	12	16	1	6	4	0	1	5	0	4	21	1	3	6	0	1	4	0	0	5	0	0	28	2	31	2	1	16	0	0	3	0	0	7
	1972	50	7	19	21	1	15	8	0	2	6	0	1	7	3	3	4	0	1							29	2	17	9	0	10	3	0	1			
Nitrofurane	1958																																				
	1968	29	2	4	20	2	0	4	0	0	4	0	5	19	3	3	5	0	2	4	0	0	5	0	0	33	8	18	6	2	11	1	0	2	0	0	7
	1972	71	3	2	33	3	1	10	0	0	6	0	1	12	1	0	5	0	0							40	4	4	12	2	5	3	1	0			
Sulfonamide	1958	5	2	73	2	0	21	6	0	7	6	0	15	3	0	15	3	0	4	3	0	3	4	0	2	0	0	39	0	0	21	0	0	1	0	0	4
	1968	2	0	32	0	0	21	1	0	4	0	0	8	0	0	25	1	0	5	1	0	3	0	0	4	0	1	60	0	0	19	0	0	3	0	0	7
	1972	3	0	73	4	0	33	3	0	7	3	0	4	1	0	12	0	0	5							0	0	48	0	0	19	0	0	4			
Cephalotin	1958																																				
	1968	33	1	0	20	2	1	5	0	0	7	0	2	16	2	7	7	0	0	4	0	0	5	0	0	29	4	28	5	0	14	0	0	3	0	0	7
	1972	72	1	3	28	0	8	9	1	0	4	1	2	8	2	3	4	1	0							15	1	32	5	0	14	2	0	2			
Nalidixinsäure	1958																																				
	1968	0	0	2	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	5										32	8	20	9	4	6	2	0	1	1	2	4
	1972	8	2	50	3	2	17	2	1	2	2	0	2	1	0	6	0	0	1							30	3	15	8	1	10	2	0	2			
Gentamycin	1958																																				
	1968	2	0	0	2	0	0	1	0	0	3	1	0	6	0	1										52	3	1	15	0	0	2	0	0	6	1	0
	1972	38	2	0	19	1	1	5	0	0	3	0	0	5	1	0	1	0	0							46	2	0	17	2	0	4	0	0			
	1958	20	6	54	5	1	17	7	2	4	7	3	11	7	2	10	3	2	2	2	2	2	3	2	1	22	5	13	4	2	15	0	0	1	0	1	3

Die statistische Auswertung der Resistenzquoten der hämolysierenden Staphylococcen und Escherichia coli gegenüber den Antibiotika Penicillin, Tetracyclin und Chloramphenicol, die in den Tabellen 10 bis 14 aufgeführt sind, wurde an Hand der dazugehörigen Antibiogramme aus Tab. 9 durchgeführt, und zwar wie folgt:

I. Hämolysierende Staphylococcen-Resistenz und

a) Penicillin

	empfindlich	resistent	%
1958	21	59	74
1968	16	19	54
1972	25	51	66

$X^2 = 4,22$ nicht signifikant

b) Tetracyclin

	empfindlich	resistent	%
1958	50	30	36,5
1968	17	17	50
1972	44	32	40,8

$X^2 = 1,55$ nicht signifikant

c) Chloramphenicol

	empfindlich	resistent	%
1958	78	2	2,5
1968	21	11	34,5
1972	51	25	33

$X^2 = 27,12$ signifikant

II. Escherichia coli - Resistenz und

a) Tetracyclin

	empfindlich	resistent	%
1958	28	12	30
1968	24	37	60,6
1972	20	28	58,3

$X^2 = 10,35$ signifikant

b) Chloramphenicol

	empfindlich	resistent	%
1958	38	2	5
1968	33	28	46
1972	37	11	23

$X^2 = 21,01$ signifikant

		1948	1958	1968	1972	
Penicilline gesamt gegeben	N	156	93	35	50	__o__
Penicilline nur bei G+ gegeben	N		105	31	45	-.-o-.
Penicillinresistente hämol.Staphylococcen	%		74	54	66	--+--

Tab. 10 Penicilline und hämolysierende Staphylococcenresistenz

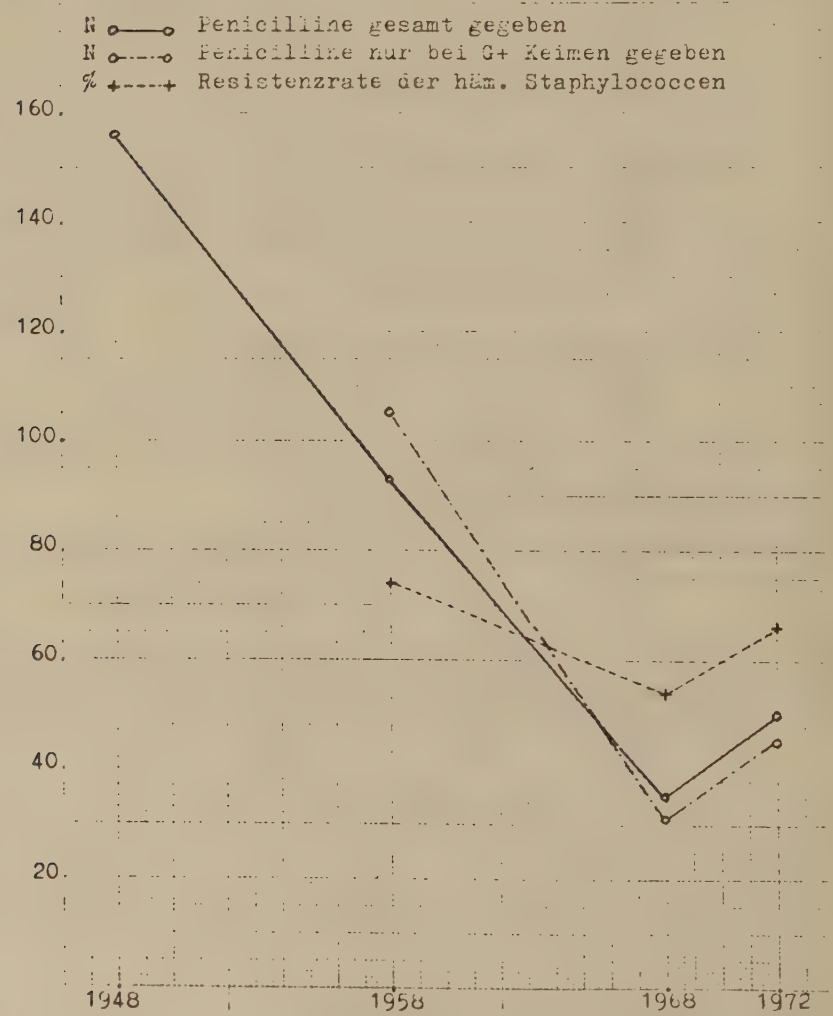

Abb.3 Hämolysierende Staphylococcen-Resistenz in Abhängigkeit von Penicillingaben

		1958	1968	1972	
Tetracyclin gesamt gegeben	N	66	33	6	o
Tetracyclin nur bei G+ Keimen gegeben	N	59	26	4	-.-o-.-
Resistenzrate der häm.Staphylococcen	%	36,5	50	40,8	--+--

Tab.11 Tetracyclin und hämolys. Staphylococcenresistenz

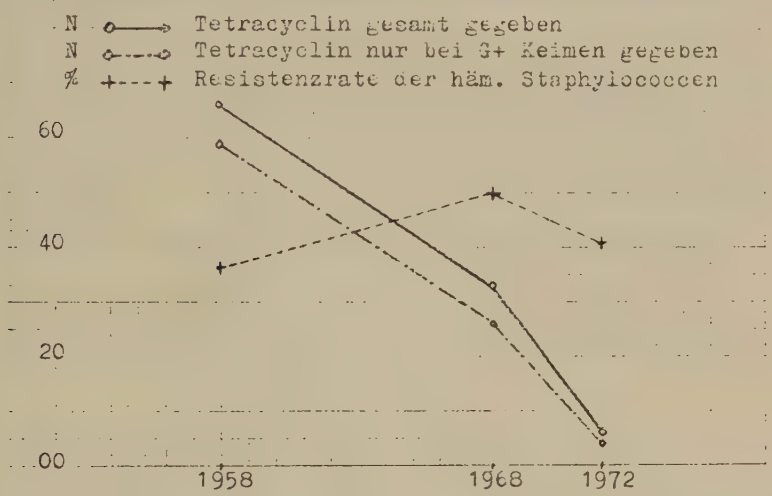

Abb. 4 Tetracyclin und häm. Staphylococcen-Resistenz

		1958	1968	1972	
Chloramphenicol gesamt gegeben	N	11	62	6	o
Chloramphenicol nur bei G+ Keimen geg.	N	9	32	2	-.-o-.-
Resistenzrate der häm.Staphylococcen	%	2,5	34,5	33	--+--

Tab. 12 Chloramphenicol und hämol.Staphylococcenresistenz

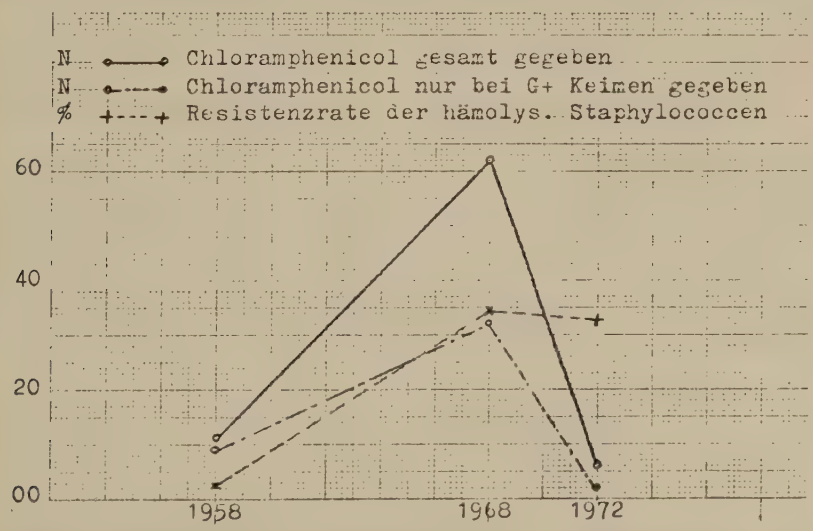

Abb.5 Chloramphenicol und häm. Staphylococcen-Resistenz

		1958	1968	1972	
Tetracyclin gesamt gegeben	N	66	33	6	—o—
Tetracyclin nur bei G- Keimen geg.	N	28	21	2	-.-o-.-
Resistenzrate der Escherichia coli	%	30	60,6	58,3	--+--

Tab. 13 Tetracyclin und Escherichia coli-Resistenz

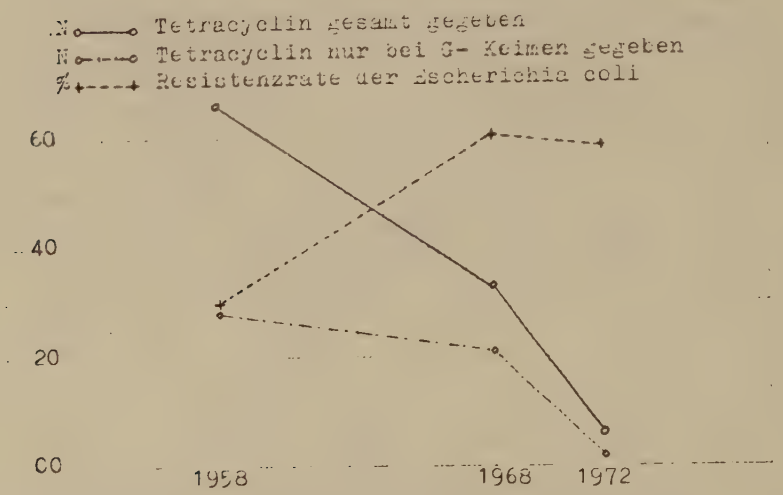

Abb.6 Tetracyclin und Escherichia coli-Resistenz

		1958	1968	1972	
Chloramphenicol gesamt gegeben	N	11	62	6	—o—
Chloramphenicol nur bei G- Keimen geg.	N	2	45	5	-.-o-.-
Resistenzrate der Escherichia coli	%	5	46	23	--+--

Tab. 14 Chloramphenicol und Escherichia coli-Resistenz

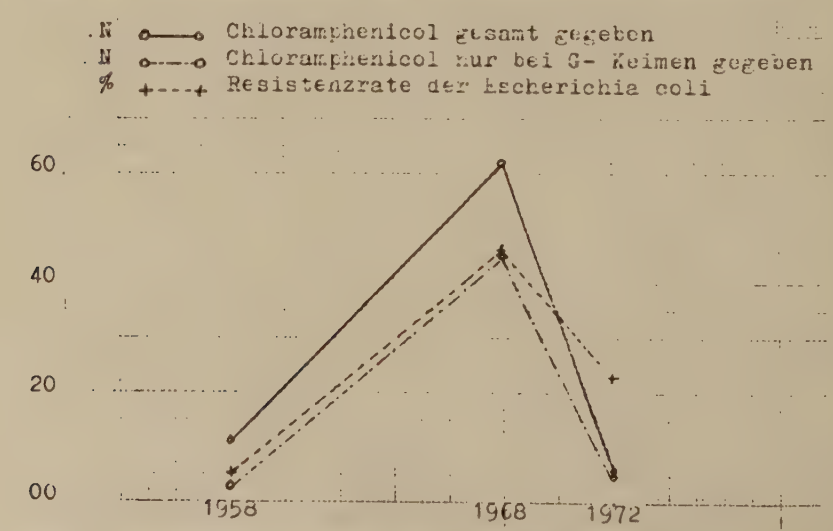

Abb.7 Chloramphenicol und Escherichia coli-Resistenz

Diskussion

Wenn man annehmen darf, daß vor dem Jahre 1948 in Deutschland die Antibiotika in der Zahl ihrer Anwendung noch keine Rolle in der Beeinflussung der Zusammensetzung der Keimpopulation eines Krankenhauses gespielt haben dürften, dann darf weiter angenommen werden, daß die Verteilung der Keimpopulation, wie sie in unserer Tab. 2 für das Jahr 1948 dargestellt ist, der "natürlichen" Verteilung entspricht.

Hier waren die gram-positiven Keime mit 79,3% und die gram-negativen Keime mit 20,7% vertreten, also etwa im Verhältnis 4 : 1.

Wie aus Tab. 2 und Abb. 2 hervorgeht, wurde dieses Verhältnis unter der Anwendung von Antibiotika deutlich zugunsten der gram-negativen Keime verschoben, die im Jahre 1968, also nach einer Ära vermehrter Anwendung von Antibiotika,einen Anteil von 43% erreicht hatten. Diese Verschiebung der Keimarten zugunsten der gram-negativen Keime wurde in der Literatur mehrfach beschrieben[1,2,3,9,10,20,24,34,38,55,66].

Tab. 2 und Abb. 2 zeigen allerdings für das Jahr 1972 einen Rückgang des Anteils der gram-negativen Keime um fast 10% auf 32,9%.

Im einzelnen ergibt sich aus Tab. 2, daß die Staphylococcen - sowohl hämolysierende als auch nicht hämolysierende - bis 1968 einen Rückgang - bei leichtem Anstieg im Jahre 1972 - aufweisen, während die Escherichia coli entsprechend bis 1968 zunehmen, im Jahre 1972 aber zurückgehen.

Auch die Streptococcen zeigen bis 1968 einen ständigen Rückgang bei einem leichten Anstieg im Jahre 1972.

Die gefürchteten und schwer zu behandelnden Proteus und Pseudomonas stiegen von 3,6% aller nachgewiesenen Keime im Jahre 1948 auf 12,2% im Jahre 1968 an; eine ebenfalls in der Literatur beschriebene Tendenz[20,22,38,46,65]. Im Jahre 1972 sinkt ihr Anteil dann jedoch auf 8,6% ab.

Selbst wenn man berücksichtigt, daß der Anteil der Infektionen, gemessen an der Gesamtpatientenzahl, zurückgegangen ist, bleibt die Ursache für diese Keimverschiebung, die sich bis 1968 in Richtung auf ausgesprochene "Problemkeime" bezog, doch nicht von geringerem Interesse.

Vergleicht man die in Tab. 5 dargestellte Applikationshäufigkeit von Antibiotika mit den soeben dargestellten Ergebnissen, drängt sich der Schluß auf, daß hier Korrelationen bestehen. Die prozentual höchste Anwendungsquote im Jahre 1968 fällt mit dem Höhepunkt der Keimverschiebung zu den gram-negativen Keimen hin zusammen. Nach der Verminderung des Anteils der Antibiotikaanwendung im Jahre 1972 geht auch der Anteil der gram-negativen Keime zurück. Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, daß die Zurückhaltung in der Anwendung der Antibiotika einen Rückgang des Anteils von gram-negativen Keimen zur Folge hatte. Wenn diese Vermutung in weiteren Untersuchungen und längeren Untersuchungszeiträumen bestätigt werden könnte, läge hier eine Möglichkeit, die Ausbreitung der gram-negativen Keime, insbesondere von Proteus und Pseudomonas, die als die "Problemkeime des modernen Hospitalismus" angesehen werden müssen, und eine Rückkehr zu dem natürlichen Verhältnis zwischen gram-positiven und gram-negativen Keimarten zu erreichen.

Neben der erwähnten allgemein größeren Zurückhaltung in der Verabreichung von Antibiotika dürfte dieser Rückgang des Anteils der Problemkeime aber auch in der Zunahme der durchgeführten bakteriologischen Untersuchungen und der gezielteren Antibiotika-Therapie nach Erstellung von Antibiogrammen begründet sein.

Wie sich indirekt aus Tab. 3 ergibt, hatten bei unserem Probandengut die bakteriologischen Untersuchungen 1972 im Vergleich zu 1958 um 43,6 % zugenommen: während bei den 200 ausgewerteten Fällen des Jahres 1958 nur insgesamt 172 bakteriologische Untersuchungen stattgefunden hatten, waren es 1972 bei 135 Fällen 167 Untersuchungen (auf 200 Fälle umgerechnet, wären dies 247 Untersuchungen gewesen; im Jahre 1968 fanden 150 Untersuchungen bei 133 Patienten statt - auf 200 bezogen, wären dies 226 Untersuchungen gewesen).

Man sollte nun annehmen, daß die Zunahme von bakteriologischen Untersuchungen und Erstellung von Antibiogrammen zu einem Höchstmaß an Effektivität der eingesetzten Antibiotika führen würden.

Die von uns festgestellten Werte, die in Tab. 8 dargestellt sind, enttäuschen diese Hoffnung allerdings. Obwohl der Anteil von Antibiotikaapplikationen ohne Antibiogramm von 14,5% im Jahre 1958 über 5,2% im Jahre 1968 auf nur 3% im Jahre 1972 zurückging, war die Effektivität der Therapie (Antibiotikaapplikation bei empfindlichen Keimen) mit 59% im Jahre 1972 gegenüber den früheren Jahren (1968: 39,1%, 1958: 49%) zwar besser, jedoch nicht in dem zu erwartenden Umfang. Bemerkenswert ist, daß selbst im Jahre 1972 noch 35% aller Antibiotikaapplikationen bei resistenten Keimen erfolgten (1968 waren es sogar 49,4%, dagegen im Jahre 1958 nur 30%; der hohe Wert für 1968erklärt sich möglicherweise aus der für dieses Jahr allgemein hohen Resistenzquote der Keime).

Neben der Keimverschiebung konnte an den untersuchten Fällen entsprechend der Literatur ([4,5,16,19,21,23,28,35,41,45,46,56,60]) im wesentlichen eine wachsende Keimresistenz bei zunehmender Antibiotikaapplikation festgestellt werden. Gleichzeitig kann eine Abnahme der Keimresistenz bei zurückhaltender Antibiotika-Therapie beobachtet werden.

Man könnte sogar sagen, daß die - von Krankenhaus zu Krankenhaus wechselnde - Keimresistenz gleichsam ein Spiegelbild des Antibiotikaverbrauchs darstellt[25]; vgl. in unserem Beispiel hierzu Tab. 9-14 und Abb. 3-7.

Am Beispiel der hämolysierenden Staphylococcen und des am längsten gegebenen Penicillins (Tab. 10 und Abb. 3) fällt auf, daß die hohe Penicillinresistenzquote dieses Keimes im Jahre 1958 von 74% dem hohen Verbrauch an Penicillin entspricht; im Jahre 1968 betrug die Resistenzquote 54%. Dies entspricht etwa der auch von P r i c e und O' G r a d y [48] berichteter Resistenzquote von 50% für das Jahr 1968.

Im Jahre 1972 nahm sowohl die Zahl der angewandten Penicilline als auch die Resistenzquote (66%) wieder zu.

Tab. 10 und 11 sowie Abb. 4 und 5 zeigen eine ähnliche, wenn auch nicht so deutliche Parallelität zwischen Keimresistenz und Antibiotikaverbrauch im Falle der hämolysierenden Staphylococcen gegenüber Tetracyclin und Chloramphenicol.

Auch für Escherichia coli (Tab. 13 und 14 und Abb. 6 und 7) ist für das Jahr 1972 eine Resistenzabnahme gegenüber diesen beiden Antibiotika (für Penicillin entfällt die Gegenüberstellung wegen der primären Resistenz der Escherichia coli) festzustellen. Im Falle des Tetracyclins ist diese Tendenz etwas geringer, im Falle des Chloramphenicols deutlicher.

Wie bekannt, kann sich ein Bakterium gegen ein Antibiotikum unterschiedlich verhalten[28], und es wäre falsch, den Leser in dem Glauben zu lassen, daß als 'Regel' alle Bakterien sich gegen alle Antibiotika in dieser Weise verhielten. Manche Keime zeigen sogar steigende Resistenz gegenüber einem Antibiotikum, auch nachdem dieses Antibiotikum nicht mehr angewandt worden ist.

In unserer Arbeit trifft das für das Streptomycin (im Jahre 1958: 89 und im Jahre 1972: 1 Applikationen, Tab.5) in Bezug auf die Escherichia coli zu, deren Resistenz von 32,5% im Jahre 1958 auf 60% im Jahre 1972 anstieg (Tab.9, 1958: 13/40=32,5%; 1972: 29/48= 60%).

Da Streptomycin wegen seiner Nebenwirkungen in der Chirurgie kaum noch angewandt wird, kann dieses Phänomen auch nicht damit erklärt werden, daß nur zufällig im Jahre 1972 die Anwendung so gering war (vgl. Tab. 5), eine Resistenzbildung aber durch häufigere Anwendungen in den Jahren 1969 - 1971 erfolgt sei. Auf der anderen Seite lassen es die wenigen Anwendungsfälle der untersuchten Jahre 1968 und 1972 geraten scheinen, hier mit voreiligen Schlußfolgerungen vorsichtig zu sein.

Da sich im übrigen auch bei den hämolysierenden Staphylococcen eine Resistenzabnahme gegenüber Streptomycin abzuzeichnen scheint (1958: 67,5% resistente Keime, 1972:38%, vgl. Tab. 9 - auch hier ist wegen der geringen Fallzahlen jedoch eigentlich eine Auswertung gar nicht möglich), dürfte es trotzdem gerechtfertigt sein, als Grundregel für die Praxis den Satz aufzustellen:
"Je weniger Antibiotika, desto weniger Problemkeime und Keimresistenz".

Würde entsprechend verfahren und die Antibiotika-Therapie nur dann gezielt eingesetzt, wenn sie wirklich notwendig wäre, wäre nicht etwa mit nachteiligen, sondern eher mit positiven Auswirkungen bei der Bekämpfung von Infektionen, insbesondere solchen, die durch die "Problemkeime des modernen Hospitalismus" verursacht sind, zu rechnen[39,53,60].

Das bedeutet gleichzeitig, daß der von uns festgestellte Anteil von 35% Antibiotikaanwendungen gegenüber resistenten Keimen als zu hoch angesehen werden muß, da die Antibiotika-Therapie in diesen Fällen ja nicht nur nichts nutzt, sondern

darüberhinaus als ausgesprochen schädlich für den gesamten Organismus angesehen werden muß[39,60].

Ein Wert in dieser Höhe kann auch nicht mit den Notfällen erklärt werden, in denen noch vor Vorliegen eines Antibiogramms mit einer Antibiotika-Therapie begonnen werden muß.

Die Forderung nach Erstellung eines Antibiogramms vor Beginn der Antibiotika-Therapie kann daher auch aufgrund unserer Ergebnisse nur mit Nachdruck wiederholt werden. In den wenigen Notfällen, in denen mit der Therapie sofort begonnen werden muß, ist diese nach Vorliegen des Antibiogramms gegebenenfalls zu modifizieren.

Diese Forderung beinhaltet naturgemäß, daß Antibiotika in der Regel auch nicht prophylaktisch angewandt werden dürfen[43,44,51,60]. So haben z.B. auch die Untersuchungen von J e p s e n et al. ergeben, daß sich in einer post-operativ prophylaktisch mit Antibiotika behandelten Patientengruppe ein höherer Prozentsatz an Wundinfektionen mit Escherichia coli (13%) fand als in einer unbehandelten Vergleichsgruppe (5%)[33].

Auf der von uns untersuchten Abteilung findet eine Antibiotikaprophylaxe seit Mitte 1968 nicht mehr statt[60], was sicherlich zu den vergleichsweise günstigen Resistenzquoten des Jahres 1972 mit beigetragen hat (Tab. 9-14 und Abb.3-7).

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat an Hand von Krankenblättern der Chirurgischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten der Stadt Wuppertal-Elberfeld aus den Jahren 1948, 1958, 1968 und 1972 deutlich gezeigt, daß das Problem des Hospitalismus unter der Anwendung von Antibiotica noch nicht gelöst ist, sondern sich je nach "Mißbrauch" oder gezielter Anwendung nur verschoben hat; zuerst zugunsten der gram-negativen Keime und später in einer "Rückkehr" zu den ursprünglichen Erregern des Hospitalismus, nämlich den gram-positiven Keimen.

Es zeigte sich auch hier, daß die Resistenz eines Bakteriums gegen ein Antibiotikum mit dessen gesteigerter Anwendung steigt und in der Regel bei reduzierter Anwendung wieder zurückgeht.

Es muß daher nochmals die Forderung wiederholt werden, in jedem Fall darauf zu achten, daß Antibiotika sehr spezifische Therapeutika sind, die nur aufgrund eines vorliegenden Antibiogramms angewandt werden dürfen.

Dazu gehört auch, daß die prophylaktische Applikation von Antibiotika vermieden werden muß, falls keine Sonderfälle vorliegen.

1958 Tabelle 15

Resistenzbestimmungen der GRAM-POSITIVEN Keime im Jahre 1958

Gram-positive BAKTERIEN	ANTIBIOTIKA		Penicillin	Penicillin + Sulfonamid	Streptomycin	Penicillin + Streptomycin	Tetracyclin	Erythromycin	Chloramphenicol	Polymyxin B	Neomycin-sulfat	Oleandomycin	Novobiocin	Sulfonamide
a hämolysierende Staphylococcen	empfindlich	+	18	19	20	31	48	53	69	5	36	52	58	5
	schwach "	±	3	3	6	4	2	3	9	7	27	5	10	2
	resistent	−	59	58	54	45	30	23	2	62	17	17	12	73
	gegeben	0	3		1	19 23	18 10	9 1 1	5				1	
						3								
b nicht hämolysierende Staphylococcen	empfindlich	+	3	4	5	7	14	16	19	3	9	12	11	2
	schwach "	±	2	1	1	3		1	4	3	6		6	
	resistent	−	18	18	17	13	9	6		17	8	11	6	21
	gegeben	0	2		1	5 1 6	6 4	2 1	2					
c hämolysierende Streptococcen	empfindlich	+	7	7	7	10	10	10	11	2	5	7	3	6
	schwach "	±			2		1	2		3	1	3	6	
	resistent	−	6	6	4	3	2	1	2	8	7	3	4	7
	gegeben	0	3		1	7 2	2 2	11						
d nicht hämolysierende Streptococcen	empfindlich	+	8	8	7	10	14	11	18	4	9	9	4	6
	schwach "	±			3	2	1	3	2	5	3	2	8	
	resistent	−	13	13	11	9	6	7	1	12	9	10	9	15
	gegeben	0	1		1	4 1 7	4 1	31						
e Streptococcen D Enterococcen	empfindlich	+	5	6	7	10	13	6	16	1	6	6	5	3
	schwach "	±	1	1	2	3		4	2	6	5		3	
	resistent	−	13	12	10	6	6	9	1	11	8	13	11	15
	gegeben	0	1			3 1 1	5 5	2 1 1	1					
f vergrünende Streptococcen	empfindlich	+	3	3	3	5	5	4	5	1	1	4		3
	schwach "	±			2			1	1	1	2	1	4	
	resistent	−	4	4	2	2	2	2	1	5	4	2	3	4
	gegeben	0				3 1		1 1	1					
g gr gram-positive Diplococcen	empfindlich	+	4	4	3	5	5	5	6		4	6	2	4
	schwach "	±			2			1		1	1		2	
	resistent	−	2	2	1	1	1			5	1		2	2
	gegeben	0				3	1	1						
h Micrococcus catarrhalis	empfindlich	+	3	3	2	4	5	5	5	1	1	4		3
	schwach "	±			2			1		1	1	1	5	
	resistent	−	3	3	2	2	1		1	4	4	1	1	3
	gegeben	0	1			3 1	2	1						
gesamt gegeben	empfindlich	+				47	38	19	9					
	schwach "	±				6		6						
					4	41	21	3					1	

Tabelle 15

1 9 5 8 Resistenzbestimmungen der GRAM-NEGATIVEN Keime im Jahre 1958

	ANTIBIOTIKA / Gram-negative BAKTERIEN		Penicillin	Penicillin + Sulfonamid	Streptomycin	Penicillin + Streptomycin	Tetracyclin	Erythromycin	Chloramphenicol	Polymyxin B	Neomycin-sulfat	Oleandomycin	Novobiocin	Sulfonamide
i	Escherichia coli	empfindlich +			22	24	24	1	32	7	11		3	
		schwach " ±			5	6	4	6	6	15	16	1	7	
		resistent -	40	40	13	10	12	33	2	17	13	39	30	39
		gegeben 0	1			13 3 5	10 1 5	1 2						
j	Proteus sp.	empfindlich +			4	4	1		11		4		2	
		schwach " ±		1	2	3	4		4		7		4	
		resistent -	21	20	15	14	16	21	6	21	10	21	15	21
		gegeben 0				1 2 5	1 8	3	2					
k	gram-negative Stäbchen	empfindlich +								1	1			
		schwach " ±												
		resistent -	1	1	1	1	1	1	1			1	1	1
		gegeben 0						1		1				
l	Pyocyaneus Pseudomonas	empfindlich +				1	1	1	2	1				
		schwach " ±			1	1				1	1			
		resistent -	4	4	3	2	3	3	2	2	3	4	4	4
		gegeben 0				1 2	1	1					1	
m	Paracoli	empfindlich +			3	3	3	1	4	1	2		2	
		schwach " ±					1	1	1	2	2			
		resistent -	5	5	2	2	1	3		2	1	5	3	5
		gegeben 0			3		1 1							
	gesamt gegeben bei	empfindlich +				18	10		2	1				
		schwach " ±				5	3	1						
		resistent -	1			12	15	7					1	

1 9 6 8 — Tabelle 16

Resistenzbestimmungen der GRAM-POSITIVEN Keime im Jahre 1968

Gram-positive BAKTERIEN		ANTIBIOTIKA	Penicillin	halb-synthet. Penicillin (Propicillin)	Oxacillin Cloxacillin Dicloxacillin	Tetracyclin	Erythromycin	Chloramphenicol	Polymyxin B	Neomycin-Sulfat	Fusidinsäure	Ampicillin	Nitrofurane	Sulfonamide	Cephalosporine Cephalotin	Nalidixinsäure	Gentamycin	Streptomycin
a		empfindlich +	14	15	26	16	24	17	1	23	23	21	29	2	33		2	19
hämolysierende		schwach " ±	2	2	2	1	1	4		3	5	1	2		1			1
Staphylococcen		resistent −	19	18	5	17	10	11	32	9	7	12	4	32	2			16
		gegeben 0	6 5			2 4	2	5 2 7						1 1				
b nicht		empfindlich +	10	12	17	14	16	13	1	14	13	16	20		20	1	2	14
hämolysierende		schwach " ±		1	1	1	2	2		3	3	1	2		2	1		3
Staphylococcen		resistent −	13	10	5	8	5	8	21	6	7	6		21	1			6
		gegeben 0	3 4			1 1 4		3 3					3	1			1	
c		empfindlich +	3	2	3	4	4	3	1	2	4	4	4	1	5	1	1	2
hämolysierende		schwach " ±						1										2
Streptococcen		resistent −	2	3	2	1	1	1	4	3	1	1		4				
		gegeben 0	1			1 1	1	1										
d nicht		empfindlich +	2	2	4	3	4	5		4	6	5	4		7	1	3	
hämolysierende		schwach " ±				1										1	1	3
Streptococcen		resistent −	6	6	4	4	4	4	8	4	3	4	5	8	2	1		5
		gegeben 0	1 1			1	2							1				
e		empfindlich +	1	2	4	9	5	10	2	13	9	21	19		16	1	6	2
Streptococcen D		schwach " ±	2	3	4	2	2	4		1	5	1	3		2	1		2
Enterococcen		resistent −	22	20	17	14	8	11	23	11	11	3	3	25	7	5	1	21
		gegeben 0	2			3 3	5 2 3					1	2	3				
f		empfindlich +	4	4	5	5	6	6		4	6	6	5	1	7			3
vergrünende		schwach " ±				1												1
Streptococcen		resistent −	3	3	2	1	1	1	6	3	1	1	2	5				3
		gegeben 0	3			1		1					1					
g		empfindlich +	2	2	2	4	4	4			3	4	4	1	4			1
Micrococcus		schwach " ±									1							2
catarrhalis		resistent −	2	2	2				4	4				3				1
		gegeben 0	2			2												
h		empfindlich +	2	2	2	4	4	5			4	5	5		5			
Gram-positive		schwach " ±									1							2
Diplococcen		resistent −	2	2	2				4	4				4				2
		gegeben 0	2			2	1											

1 9 6 8 Tabelle 16

Resistenzbestimmungen der GRAM-NEGATIVEN Keime im Jahre 1968

Gram-negative BAKTERIEN	ANTIBIOTIKA		Penicillin	halb-synthet. Penicillin (propicillin)	Oxacillin Cloxacillin Didoxacillin	Tetracyclin	Erythromycin	Chloramphenicol	Polymyxin B	Neomycin-sulfat	Fusidinsäure	Ampicillin	Nitrofurane	Sulfonamide	Cephalosporine Cephalotin	Nalidixinsäure	Gentamycin	Streptomycin
i		empfindlich +				20	1	27	32	43		28	33		29	32	52	20
Escherichia		schwach " ±				4	1	6	6	7		2	8	1	4	8	3	10
coli		resistent -	61	61	61	37	59	28	22	11	61	31	18	60	28	20	1	31
		gegeben 0	11		1	4 9	1	15 1 16	2 1 1				4 2 3	4	1 1		3	1
j		empfindlich +				1		3	1	12		2	6		5	9	15	1
Proteus sp.		schwach " ±				1		2		4		1	2			4		3
		resistent -	19	19	19	17	19	14	18	3	19	16	11	19	14	6		15
		gegeben 0	4			6		2 5	1				1 6	1	1		1	
k		empfindlich +						1	1	1				1		2	2	
gram-negative		schwach " ±					1	1	1									
Stäbchen		resistent -	3	3	3	3	2	1	1	2	3	3	2	3	3	3	1	3
		gegeben 0	1					1						1				
l		empfindlich +				1			5	2						1	6	
Pyocyaneus		schwach " ±				3		2	1	1						2	1	2
		resistent -	7	7	7	3	7	5	1	4	7	7	7	7	7	4		5
		gegeben 0				1 1		2 3										
gesamt		empfindlich +				5		17	2				5		1		4	1
gegeben		schwach " ±				1		4	1				2					
bei		resistent -	16		1	15	1	24	2				9	6	2			

1 9 7 2 — Tabelle 17

Resistenzbestimmungen der GRAM-POSITIVEN Keime im Jahre 1972

Gram-positive BAKTERIEN	ANTIBIOTICA		Penicillin	halb-synthet. Penicillin (Propicillin)	Oxacillin Cloxacillin Dicloxacillin	Tetracyclin	Erythromycin	Chloramphenicol	Polymyxin B	Neomycin-sulfat	Fusidinsäure	Ampicillin	Nitrofurane	Sulfonamide	Cephalosporine Cephalotin	Nalidixinsäure	Gentamycin	Streptomycin	Carbenicillin	Bactrim	Doxycyclin
a hämolysierende Staphylococcen	empfindlich	+	25	32	62	43	58	41	2	70	62	50	71	3	72	8	38	42	31	24	68
	schwach "	±		2	2	1	6	10		2	1	7	3		1	2	2	5	2	3	7
	resistent	−	51	42	12	32	12	25	74	4	13	19	2	73	3	50		29	1	7	1
	gegeben	0	3 9		3 1 1	1		1				2 6	1		2		1 2	1			
b nicht hämolys. Staphylococcen	empfindlich	+	11	12	24	15	21	23	2	34	23	21	33	4	28	3	19	18	14	7	27
	schwach "	±				3	2	3		1	2	1	3			2	1	4		3	2
	resistent	−	26	25	13	19	14	11	35	2	12	15	1	33	8	17	1	15	1	5	8
	gegeben	0	1 3		2	2		1				1 3	2		2		2	1			
c hämolysierende Streptococcen	empfindlich	+	6	7	9	5	8	7		9	8	8	10	3	9	2	6	3	5	5	9
	schwach "	±				1		2							1	1		3			1
	resistent	−	4	3	1	4	2	1	10	1	2	2		7		2		4			
	gegeben	0	1 1		2																
d nicht hämolysierende Streptococcen	empfindlich	+	5	5	5	4	6	6	1	3	3	6	6	3	4	2	3	4	3	3	7
	schwach "	±				1				2	1				1			1			
	resistent	−	2	2	2	2	1	1	6	2	3	1	1	4	2	2		2			
	gegeben	0											1	1							
e Streptococcen D Enterococcen	empfindlich	+	1	1	1	4	7	7		9	9	7	12	1	8	1	5	2	2	1	12
	schwach "	±			1		1	2		1		3	1		2		1				
	resistent	−	12	12	11	9	5	4	13	3	4	3		12	3	6		11	1	2	
	gegeben	0	1		1	1						1 1	1		1 1		2				
f vergrünende Streptococcen	empfindlich	+	5	5	5	5	5	4		4	4	4	5		4		1	2	1	1	5
	schwach "	±													1			1			
	resistent	−						1	5	1	1	1		5		1		2			
	gegeben	0																			
g gram-positive Diplococcen	empfindlich	+																			
	schwach "	±																			
	resistent	−																			
	gegeben	0																			
h gram-positive Stäbchen	empfindlich	+	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	schwach "	±																			
	resistent	−							1												
	gegeben	0																			
gesamt gegeben	empfindlich	+	5		7	3		1				5	6		5		5				
	schwach "	±			2							1									
	resistent	−										10	1	1	1			2			
	gegeben	0																2			

1 9 7 2

Tabelle 17

Resistenzbestimmungen der GRAM-NEGATIVEN Keime im Jahre 1972

Gram-negative BAKTERIEN	ANTIBIOTIKA		Penicillin	halb-synthet. Penicillin (Propicillin)	Oxacillin Cloxacillin Didoxacillin	Tetracyclin	Erythromycin	Chloramphenicol	Polymyxin B	Neomycin-sulfat	Fusidinsäure	Ampicillin	Nitrofurane	Sulfonamide	Cephalosporine Cephalotin	Nalidixinsäure	Gentamycin	Streptomycin	Carbenicillin	Bactrim	Doxycyclin
i Escherichia coli	empfindlich	+				20	1	32	24	42		29	40		15	30	46	16	18	15	30
	schwach "	±					4	5	1	1		2	4		1	3	2	3	2	2	5
	resistent	−	48	48	48	28	43	11	23	5	48	17	4	48	32	15		29	6	8	1
	gegeben	0	3			2	1	2 1	1			14 5	5 1		2 3		7 1				
j Proteus sp.	empfindlich	+				1		9		15		9	12		5	8	17	6	3		4
	schwach "	±						2		1			2			1	2	2			1
	resistent	−	19	19	19	18	19	8	19	3	19	10	5	19	14	10		11	4	7	1
	gegeben	0	2		1			1 1		1		2 4	1		3		4 1				
k gram-negative Stäbchen	empfindlich	+				2	1	3	1	4	1	3	3		2	2	4	2		1	3
	schwach "	±											1								
	resistent	−	4	4	4	2	3	1	3		3	1		4	2	2		2	1		
	gegeben	0															1				
l Pyocyaneus = Pseudomonas	empfindlich	+																			
	schwach "	±																			
	resistent	−																			
	gegeben	0																			
m Aerobacter aerogines	empfindlich	+							1				1			1	1				
	schwach "	±								1									1	1	1
	resistent	−	1	1	1	1	1	1			1	1		1	1			1			
	gegeben	0																			
gesamt gegeben bei	empfindlich	+										16	6		2		12				
	schwach "	±															1				
	resistent	−	5		1	2	1	3 2	1	1		9	1		6		1				

Literaturverzeichnis

1 A l t e m e i e r, W.A.: Hospitals report increase in gram-negative infections JAMA 197 (1966) 29

2 A l t e m e i e r, W.A., J.C.Todd, W.W.Inge: Newer aspects of septicemia in surgical patients Arch. Surg. 92 (1966) 566

3 A l t e m e i e r, W.A., J.C. Todd,W.W.Inge: Gram-negative septicemia: a growing threat Ann. Surg. 166 (1967) 530

4 B a r b e r, M. u. M.Rozwadowska-Dowzenko: Infection by penicillin-resistant staphylococci Lancet 2 (1948) 641-644

5 B a r b e r, M.: Staphylococcal infection in hospitals Antibiot. et Chemother.(Basel) 8 (1960) 139

6 B a r b e r, F. u. J. H. Napp: Resistenz-Probleme im Krankenhaus Dtsch.Med.Wschr. (1953) 470

7 B l a i r, J.E. u.M.Carr: Staphylococci in hospital acquired infection JAMA 166 (1958) 1192

8 C a s w e l l et al.: Bacteriologic and clinical experiences and the methods of control of hospital infections due to antibiotic-resistant staphylococci Surg.,Gynec.& Obstet. 106 (1958)1

9 C o r n e h l, Chr. u. H. Lodenkämper: Hospitalismus auf einer Frühgeborenen-Station durch Pseudomonas aeruginosa Dtsch.Med.Wschr. 93 (1968) 1266

10 C u r t i n, J.A. u. R.G.Petersdorf u.I.Bennett: Pseudomonas bacteremia Ann.Intern.Med. 54 (1961) 1077

11 D a v i s, B.B.: Public Health Report 67 (1952) 367

12 D e m e r e c, M.J.: Ann.N.Y.Acad.Sci. 53 (1950) 283

13 D e m e r e c, M.J.: Origin of bacterial resistance to antibiotics J.Bact.Balt. 1948 56: 63-74

14 D o m a g k, G.: Sulfonamid in der Behandlung der Gonorrhoe Dtsch.Med.Wschr.61 (1935) 250

15 D o u g l a s, S.R., A. Fleming u. L.Colebrook: Studies in wound infection Spec.Rep.M.Res.Counc. London 1920 No.57

16 D o w l i n g, H.F.: Die Antibiotika-Therapie und ihre Probleme Therapiewoche 5 (1955) 642-647

17 D o w l i n g, H.F.: Mixtures of Antibiotics JAMA 164 (1957) 44-48

18 D o w l i n g, H.F.: The conditions under which the use of combinations of antibiotics is undesirable Antibiot.et Chemother. 8 (1960)114-125

19 D u k e s, C.D.: The importance of specific antibiotic therapy in surgical infections Amer.Surgeon 18 (1952) 778-783

20 E d i t o r i a l Pseudomonas infection of burns Brit.Med.J. 1962/II,1457

21 F i n l a n d, M.: Antibiotic-resistant micrococcic infections JAMA 158 (1955) 188

22 F i n l a n d, M.,W.P. Jones u.M.Barnes: Occurance of serious bacterial infections since introduction of antibacterial agents JAMA 170 (1959) 2188

23 G a r r o d, L.P., E.F.Gale u.R. Know: Symposium: The drug resistance of microorganisms Proc.R.Soc.M.Lond.1952,45:321-326

24 G r ö s c h e l, D.: Staphylococcen-Infektionen in einem amerikanischen Universitäts-Krankenhaus (Temple Univ. Philadelphia,Penn.) Dtsch.Med.Wschr. 93 (1968)954

25 G r ü n, L.: Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet des Staphylococcen-Hospitalismus Medizinische 4 (1959) 143-148

26 H a r m, W.: Neue Ergebnisse der Bakteriengenetik Dtsch.Med.Wschr. 83 (1958) 851-854

27 H a s s a l l, J.E. u. P.M. Rountree: Staphylococcal septicemia Lancet 1:213 (1959)

28 H e i s s, F.: Ober die Veränderlichkeit von Bakterien in Abhängigkeit von ihrem Kontakt mit antibiotischen Substanzen Habilitationsschrift, Justus-Liebig-Universität,Gießen,1958

29 I v e s, H.R.jr. u. J.W.Hirschfeld: The bacterial flora of clean surgical wounds Ann.Surg.107 (1938) 607-617

30 J a c h e r t s, D.: Bakterien-physiologische Grundlagen des Hospitalismus Dtsch.Med.Wschr. 86 (1961) 2116

31 J a w e t z, E. u.J.B. Gunnison: An experimental basis of combined antibiotic action JAMA 150 (1952) 693-695

32 J a w e t z, E.: Therapeutic use of combinations of antibiotic agents N.Y.Med.J. 53 (1953) 1228-1233

33 J e p s e n, Ole B., S.O.Larsen u.V.P.Thomsen: Postoperative wound sepsis in general surgery Acta Chir.Scand.Suppl.396 (1969)

34 K i k u t h, W.: Der moderne Hospitalismus aus mikrobiologischer und hygienischer Sicht Dtsch-.Med.Wschr. 85 (1960) 1920

35 K i r b y, W.M. u.J.J. Ahern: Changing pattern of resistance of staphylococci to antibiotics Antibiot.et Chemother.N.Y.3(1953)831

36 K n o t h e, H.: Die Bedeutung hoher Antibiotikadosierung bei Staphylococceninfektionen Antibiot. et Chemother.8(1960)293-296

37 K r a u t w a l d, A.: Kritik der antibiotischen Therapie Zbl. für Chirurgie 81 (1956) 1540-155o

38 K r e b s, D. u. W.Mahner: Ärztl. Lab. 9 (1963) 296

39 L a u t e r m a n n, R. u. L. Grün: Zur Epidemiologie der postoperativen Wundinfektionen in der Chirurgie Dtsch.Med.Wschr. 83 (1958) 922

40 L i n d e r, F.: Nebenwirkungen der Antibiotika in der Chirurgie Der Chirurg 26 (1955) 10

41 M e l e n e y, F.L. u. B.A.Johnson: The clinical significance of the increasing resistance of organisms to the antibiotics Surg.,Gyn.&Obst.97 (1953) 267-276

42 M e l e n e y, F.L.: The past 50 years in the management of surgical infections Surg.,Gyn.&Obst.100(1955) 1-40

43 M ö s s n e r, G. u. M. Guenther: Chemotherapie und Chemoprophylaxe chirurgischer Infektionen Chirurg 38 (1967) 159

44 M ö s s n e r, G.: Möglichkeiten und Grenzen der Infektionsprophylaxe und Infektionsbehandlung bei Unfallkranken (Nach einem Vortrag auf der Unfallmedizinischen Arbeitstagung in Baden-Baden am 18. und 19.1o.1969)

45 N a p p, J.H. u.J.Clauss: Resistenzwechsel von Keimen während der klinischen Behandlung mit antibakteriellen Mitteln Med.Klinik 21 (1952) 709

46 O n d a r z a, R.: Hospitalismus Vorträge aus der praktischen Chirurgie 65. Heft, Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart 1964

47 P e t r o, J.: The Lancet 244 (1943) 35

48 P r i c e, D.J.E., F.W.O'Grady et al.: Brit.Med.J. 1968 (iii) 407

49 P r i m a v e s i, C.A.: Pyocyaneus-Hospitalismus auf einer Neugeborenenstation Dtsch.Med.Wschr. 89 (1964) 1303

50 "Prokaryonten und Maxifen" Broschüre der Firma Sharp & Dohme GmbH, München (1972)

51 P u l a s k i, E.J.: Discriminate Antibiotic prophylaxis in elective surgery Surg.,Gyn.&Obst.108 (1959) 385

52 P u l a s k i, E.J.: Current status of sulfonamide in surgery Antibiot. et Chemother.8(1960) 249-254

53 R e n t c h n i c k, P.: L'évolution clinique et thérapeutique des staphylococcies Antibiot. et Chemother.(Basel) 3 (1956) 183

54 R o e m e r, H.: Bedeutung und Bekämpfung der hämolysierenden Staphylococcen in Frauenkliniken Antibiot. et Chemother.8 (1960) 276-283

55 R o g e r s, K.B.: J.Applied Bact. 23 (1960) 533

56 S e e l i g e r, H.P.R.: Epidemiologie der Staphylococcen-infektion im Krankenhaus
Antibiot. et Chemother.(Basel) 8 (1960) 150

57 S i m o n, C. u.W.Stille: Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis
2. Aufl.
F.K.Schattauer-Verl.,Stuttgart,1973

58 S p i n k, W.: Staphylococcal infections and the problem of antibiotic-resistant staphylococci
Arch.Intern.Med. 94(1954) 168-196

59 S t e l z e r, F.: Zur Geschichte der Wundinfektion und der Aseptik
Dtsch.Med.Wschr. 94 (1969) 730

60 S t r e i c h e r, H.-J.: Antibiotika beim chirurgischen Patienten
Bruns' Beitr.klin.Chir.217(1969)97-10

61 T a t u m, E.L.: A case history in biological research
Science 129 (1959) 1711

62 W a l t e r, A.M. u. L. Heilmeyer: Antibiotika-Fibel
2. Aufl.,Thieme Verl.,Stuttgart, 1965, S.47-48

63 W e i n g ä r t n e r, L.: Die Bedeutung des Staphylococcus aureus als ätiologischer Faktor frühkindlicher Erkrankungen
Antibiot.et Chemother. 8(1960)284-292

64 W i l l i a m s, R.E.C.: Antibiotic resistant staphylococci in the community
Antibiot.et Chemother. 8(1960)307-308

65 W i l l i a m s, R., E.D.Williams u.D.E.Hyams: Cross infection with Pseudomonas pyocyanea
Lancet 1960/I,376

66 W y s o c k i, S.: Gentamycin in der Chirurgie
Dtsch.Med.Wschr. 94 (1969) 73

Lebenslauf

Am 22. Dezember 1936 wurde ich in Jaffa, Palästina, geboren.
Von 1942 bis 1954 besuchte ich in Jerusalem bzw. in Amman das Collège des Frères, die Bishop's School und das Collegium Terrae Sanctae, von dem ich das School Diploma erhielt.
Ebenfalls 1954 legte ich das General Certificate of Education Examination der Universität London ab.
Von 1954 bis 1957 arbeitete ich aus finanziellen Gründen als Angestellter.
Von 1957 bis 1961 studierte ich am San Francisco State College (USA) Naturwissenschaften und erwarb 1961 den Grad eines Bachelor of Arts (Physical Science).
Von 1962 bis 1968 studierte ich Medizin an der Philipps Universität Marburg; 1968 legte ich das medizinische Staatsexamen ab.

Von September 1968 bis Januar 1970 war ich Medizinalassistent in den Ferdinand-Sauerbruch-Krankenanstalten in Wuppertal-Elberfeld (10 Monate Chirurgie, 2 Monate Anästhesie) und im St. Markus-Stift in Bonn-Bad Godesberg (4 Monate Innere Medizin), ab Februar bis März Assistenzarzt an der gleichen Abteilung und von April bis Juni im Marien-Hospital in Bonn (Gynäkologie und Geburtshilfe).
Von Juli 1970 bis Juni 1971 arbeitete ich im Mercy Hospital in Buffalo, New York (surgical rotating internship).Vom August 1971 bis Januar 1975 war ich Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses in Bonn-Bad Godesberg; z.Zt. setze ich die chirurgische Facharztausbildung am Ferdinand-Sauerbruch-Klinikum in Wuppertal-Elberfeld fort.
Seit August 1969 bin ich mit der Assessorin Ursula Hollender verheiratet, wir haben einen 1972 geborenen Sohn.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Beckmann, Berendes, Bommer, Braun-Falco, Brück, Buchholz, Bücher, Dimroth, Dittrich, Dölle, Dravert, Exner, Ganz, Gedigk, Hamm, Hardewig, Hensel, Herfarth, Hettler, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Jakob, Karlson, Klingenberg, Knauff, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Mann, Martini, Marx, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Niessing, Petry, Petzold, Potz, Rodeck, Rohen, Salfeld, Sauer, Siegert, Siess, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schmitz-Moorman, Schultze, Schwaiger, Staib, Stender, Straub, Streicher, Strohmeyer, Vogell, Vogt, Voss, Walcher und Würterle.

Mein Dank an dieser Stelle gilt besonders

Herrn Professor Dr. med. H.-J. S t r e i c h e r

für die freundliche Überlassung des Themas und

die großzügige Unterstützung bei meiner Arbeit.